

⑫ 公開特許公報(A)

平1-299289

⑤Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬公開 平成1年(1989)12月4日

C 07 D 417/12
A 61 K 31/425

6742-4C

ADN
ADP※
審査請求 未請求 請求項の数 8 (全17頁)

⑭発明の名称 血糖降下剤としてのチアゾリジンジオン誘導体

⑯特 願 平1-55973

⑰出 願 平1(1989)3月8日

優先権主張 ⑱1988年3月8日⑲米国(US)⑳PCT/US88/00745

⑳発 明 者 デーヴィッド・アラ アメリカ合衆国コネチカット州イースト・ライム, ウォル
ン・クラーク ナット・ヒル・ロード 16

㉑発 明 者 スティーブン・ウェイ アメリカ合衆国コネチカット州マイステイツク, ベルーエ
ン・ゴールドSTEIN ア・ドライブ 176

㉒発 明 者 バーナード・ヒューリ アメリカ合衆国コネチカット州クリントン, シーダー・ロ
ード 47

㉓出 願 人 ファイザー・インコー アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク市イースト・
ボレーテッド フォーティセカンド・ストリート 235

㉔代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外4名

最終頁に続く

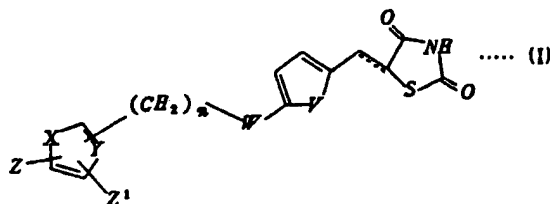
明 細 書

1. [発明の名称]

血糖降下剤としてのチアゾリジンジオン誘導
体

2. [特許請求の範囲]

1) 式:



[式中、点線は結合または結合がないことを表わし;

Vは、 $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、S、O
またはNRであり;

Wは、S、SO、SO₂、SO₂NR¹、NR¹SO₂、CONR¹
またはNR¹COであり;

Xは、S、O、NR²、 $-CH=N-$ または $-N=CH-$
であり;

Yは、CH またはNであり;

Zは、水素、(C₁-C₇)アルキル基、(C₃-C₇)
シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、フ
リル基、チエニル基または、(C₁-C₃)アルキル
基、トリフルオロメチル基、(C₁-C₃)アルコキ
シ基、フッ素、塩素または臭素である同一である
かまたは異なる基でモノ-またはジ-置換された
フェニル基、であり;

Z¹ は、水素または(C₁-C₃)アルキル基であ
り;

R、R¹ およびR² は、各々別個に水素または
(C₁-C₆)アルキル基であり;そして

nは、1、2または3である]

の化合物;その薬学的に受容できる陽イオン塩;
または、化合物が塩基性置換基を含有しているとき
はその薬学的に受容できる酸付加塩。

2) 点線が、結合がないことを表わし、Vが
 $-CH=CH-$ であり、そしてnが1または2であ
る、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

3) nが1であり、WがCONR¹ であり、XがO
であり、そしてYがNであつてオキサゾール-4

-イル基を形成している、特許請求の範囲第2項に記載の化合物。

4) n が1であり、 R' が NR^1CO であり、 X が O でありそして Y が N であつてオキサゾール-4-イル基を形成している、特許請求の範囲第2項に記載の化合物。

5) n が2であり、 R' が S または SO_2 であり、 X が O であり、そして Y が N であつてオキサゾール-4-イル基を形成している、特許請求の範囲第2項に記載の化合物。

6) Z が2-フェニル基であり、そして Z^1 が5-メチル基である、特許請求の範囲第3、4項または5項に記載の化合物。

7) 血中グルコース低下量の特許請求の範囲第1項に記載の化合物および薬学的に受容できるキャリアーより成る、高血糖症哺乳動物に使用するための薬剤組成物。

8) 血中コレステロール低下量の特許請求の範囲第1項に記載の化合物および薬学的に受容できるキャリアーより成る、高コレステロール血症哺乳

用量の決定には、尿中または血中の糖の頻繁な定量が必要である。過剰量のインシュリンの投与は、血中グルコースの軽度の異常から昏睡、または死にも至る範囲の効果をともなう低血糖症をひき起こす。非-インシュリン依存性糖尿病(Ⅱ型糖尿病)の治療法は普通、治療食、運動、経口薬剤、例えばスルホニル尿素類、そしてさらに重篤な場合にはインシュリン、の組み合わせより成る。しかしながら、臨床的に手に入る血糖降下剤は、不幸にも、それらの使用を制限する他の毒性発現を伴なう。とにかく、これらの薬剤の一つが個々の場合において失敗である場合には、別のものが成功するであろう。より毒性が小さいかまたは他のものがうまく行かないときに成功するであろう血糖降下剤がひき続き必要とされていることは、明らかなことである。

さらに、動脈の病氣であるアテローム性動脈硬化症は、米国および西欧では死因のトップであると認められている。アテローム性動脈硬化症および閉塞性心臓病に導く病理学的連鎖は、ロス

動物に使用するための薬剤組成物。

3. [発明の詳細な説明]

産業上の利用分野

本発明は血糖降下および血中コレステロール降下剤としての有用性を有する、特定の、下に示す式(I)の化合物、それらの使用法およびそれらを含むする薬剤組成物、に関する。

従来の技術

インシュリンの早期の発見とそれに続く広く行きわたつた糖尿病の治療におけるその使用、およびそれより後の、経口血糖降下剤としてのスルホニル尿素類(例えばクロルプロバミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド)およびビグアニド類(例えばフエンホルミン)の発見および使用、にもかかわらず、糖尿病の治療法はいまだに満足すべきものとはいえない。合成血糖降下剤が有効でない約10%の糖尿病患者(Ⅰ型糖尿病、インシュリン依存性糖尿病)に必要なインシュリンの使用には、通常は自己注射により、1日に何回もの投与を要する。適当なインシュリンの

(Ross)およびグロムセツト(Glomeast)により、ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メデイシン(New England Journal of Medicine) 295, 369-377 (1976)に詳しく記載されている。この連鎖の最初の段階は頸動脈、冠状動脈および大脳動脈中、および大動脈中、の“脂肪線条”の形成である。これらの病変は、主に、平滑筋細胞内および、動脈ならびに大動脈の内膜層の大食細胞中に見出される脂質沈着物の存在のために色は黄色である。コレステロールおよびコレステリルエステルがこの脂質の大部分を占めている。さらに、脂肪線条内に見出されるコレステロールの大部分は、血漿からの取り込みの結果生じたものであることが想定される。これらの脂肪線条が、次には、“線維斑”の発生のもととなるが、この線維斑は、脂質でいっぱい、細胞外脂質、コラーゲン、エラスチンおよびプロテオグリカンによつて囲まれている、集積した内膜平滑筋細胞より成る。この細胞と基質とで、細胞残屑およびさらに細胞外の脂質の、より深い沈着物

をおおう繊維帽を形成する。脂質は主として遊離ならびにエステル化されたコレステロールである。繊維斑は、ゆつくり形成され、おそらく早晚石灰化され壊死し、さらに、進行したアテローム性動脈硬化症の特徴である、動脈閉塞、および壁性血栓症ならびに動脈筋梗塞を起こす傾向、の主因となる“合併病変”に進む。

疫学的証拠は、アテローム性動脈硬化症による心臓血管病(CVD)をひき起こす第一の危険因子としての高脂血症をしつかり確立した。近年では、医者仲間のリーダー達は、CVDの予防における必須段階として、血漿コレステロール水準、特に低比重リポたんぱくコレステロール、を低下させること、を新しく力説した。“正常”の上限は現在、従来認められていたものよりもかなり低いことが知られている。その結果、今では、西欧人口の大部分が、この因子のため、CVDの発現または進行に対して危険性が高いことが理解されている。高脂血症に加えて独立の危険因子を有する個人は、特に危険性が高い。このような独立の危険

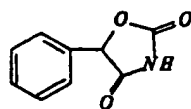
因子には、グルコース不耐性、左心室肥大性高血圧症、および男性であること、がある。心臓血管病は、少なくとも一部には複数の独立の危険因子の存在のために、糖尿病被験者の間でも特に優勢である。一般人口、そして特に糖尿病被験者、における高脂血症の有効な治療法は、このため、例外的な医学上の重要性をもつ。

推奨される高脂血症に対する治療的養生法における第一段階は、食事介入である。治療食単独では、ある人々には適当な反応を起こすけれども、多くの他の人々は危険性が高いままであり、さらに薬理学的手段によつて治療されねばならない。そのため、高脂血症の治療のための新薬は、CVDを発現するという危険性の高い多勢の人々に対して非常に強力な効果をもつ。さらに、単一の治療薬を用いる、糖尿病状態と関連する高脂血症および高血糖症の両方の有効な治療法が特に望ましい。

上に挙げた血糖降下剤に加えて、ブランク(Blank)〔バーガーズ・メディシナル・ケミストリイ(Burger's Medicinal Chemistry)、

第4版、第II部、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(John Wiley and Sons)、ニューヨーク(N.Y.)(1979)、第1057-1080ページ〕により再検査された通り、種々のその他の化合物がこの型の活性を有することが報告された。

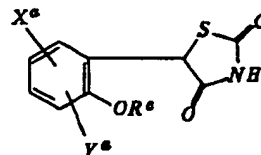
シュヌール(Schnur)の米国特許第4,367,234号には、式



(式中、フェニル環は一般に、オルト/メタ位でモノ-または多-置換されている)の血糖降下性オキサゾリジンジオン類が開示されている。特に、4-フルオロフェニル同族体を除いては、パラ-置換された誘導体は不活性であるかまたは、低水準の血糖降下活性を有している。シュヌール(Schnur)の米国特許第4,332,952号および第4,342,771号はさらに、これの代りに5-位が複素環基で置換されている、種々の同様の

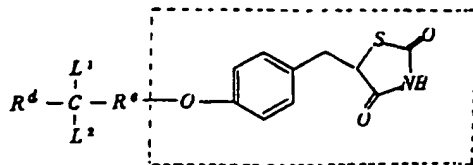
オキサゾリジンジオン血糖降下剤を開示している。これらの中には、特定のフラン、チオフェン、ピロールおよびピリジン誘導体が含まれる。

シュヌール(Schnur)の米国特許第4,617,312号には、式



(式中、R^aは低級アルキル基であり、X^aはF、ClまたはBrであり、そしてY^aは水素、塩素、低級アルキル基または低級アルコキシ基である)の血糖降下性チアゾリジンジオン類が開示されている。特に、これらの化合物は、アルコキシ基によるオルト-置換を必要とし、そしてパラ-置換は水素またはハロゲンに限定される。

カワマツ(Kawamatsu)外の米国特許第4,340,605号には、式



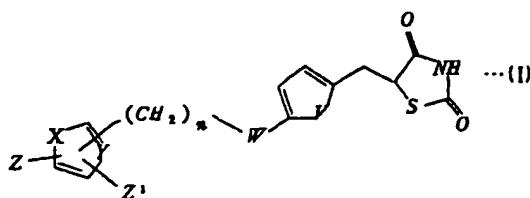
(式中、 R^d は結合または低級アルキレン基であり、そして R^d が、場合により置換された、 N 、 O および S から選択される1または2個の異種原子を含有する5-または6-員複素環基であるとき、 L^1 および L^2 は各々、水素として定義されることができる)の血糖降下性化合物が開示されている。一定の非-エーテル同族体が血糖降下ならびに血漿トリグリセリド低下活性を欠くことに基づいて、エーテル酸素を含有するこの構造式の箱の中に入れた部分が、この一連の化合物における有用な活性のための必須の特徴を表わしていることが示唆された；ソーダ (Sohda) 外、*Chem. Pharm. Bull. Japan*, 第30巻, 第3580-3600ページ (1982)。

ソーダ (Sohda) 外はまた、弱い血糖降下およ

メチル基としての R^g 、 R^h および R^i 、そして場合により置換されているフェニル基、ベンジル基、フエネチル基またはステリル基としての R^j が含まれる)の血糖降下性チアゾリジンジオン類が開示されている。

発明の解決しようとする問題点

本発明は、式



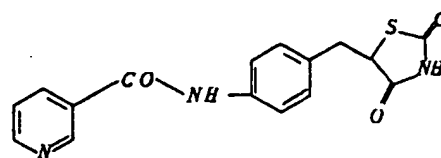
[式中、点線は、結合、または結合がないことを表わし；

V は、 $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 S 、 O または NR であり；

W は、 S 、 SO 、 SO_2 、 SO_2NR^1 、 NH^1SO_2 、 $CONR^1$ または NR^1CO であり；

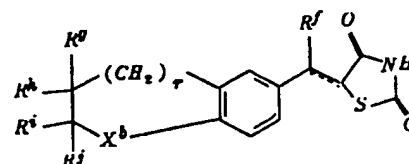
X は、 S 、 O 、 NR^2 、 $-CH=N-$ または $-N=CH-$

び血漿トリグリセリド低下活性を有するものとして、式



の化合物をも記載している。

エグラー (Eggler) 外の米国特許第4,703,052号には、式



(式中、点線は場合による結合を表わし、 R^f は H 、メチル基またはエチル基であり、 X^b は O 、 S 、 SU 、 SO_2 、 CH_2 、 CO 、 $CHOH$ または NR^k であり、 R^k は H またはアシル基であり、そして多くの R^g 、 R^h 、 R^i および R^j の定義には、水素または

であり；

Y は、 CH または N であり；

Z は、水素、 (C_1-C_7) アルキル基、 (C_3-C_7) シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基または、 (C_1-C_3) アルキル基、トリフルオロメチル基、 (C_1-C_3) アルコキシ基、フッ素、塩素または臭素である同一であるかまたは異なる基でモノ-またはジ-置換されたフェニル基、であり；

Z^1 は、水素または (C_1-C_6) アルキル基であり；

R 、 R^1 および R^2 は、各々別個に水素または (C_1-C_6) アルキル基であり；そして

n は、1、2または3である]

を有する化合物；その薬学的に受容できる陽イオン塩；およびこの化合物が塩基性鹽素を含有するときはその薬学的に受容できる酸付加塩；を目的としている。

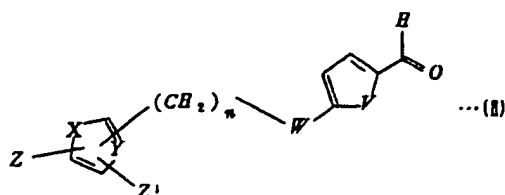
その活性の水準および製造の容易性に基づけば、好ましい化合物は、点線が結合を表わさない化合

物、特に V が $-CH=CH-$ であり、 n が1または2であり、 W が NR^1CO 、 $CONR^1$ 、 S または SO_2 であり；そして X が O であり、 Y が N であつて、4-オキサゾリル基を形成し；さらには Z が2-フェニル基であり、 Z' が5-メチル基である、化合物である。

“薬学的に受容できる陽イオン塩”という表現は、アルカリ金属塩（例えばナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウムおよびマグネシウム）、アルミニウム塩、アンモニウム塩、および、ベンザチン（ N 、 N' -ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（ N -メチルグルカミン）、ペネタミン（ N -ベンジル-フェネチルアミン）、ジエチルアミン、ピペラジン、トロメタミン（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール）およびプロカインのような有機アミン類との塩、のような塩を定義しようとしているが、これらに限定はしない。特に好ましいこのような塩は、ナトリウム塩である。

問題を解決するための手段

本発明の式(I)の化合物は、容易に製造される。最も一般的には、点線が結合を表わす式(I)の化合物は、チアゾリジン-2,4-ジオンと式



（式中、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 Z' および n は上に定義した通りである）のアルデヒドとの反応によつて製造される。この段階では、これらの反応体を過剰の緩塩基の存在において加熱して、点線が結合を表わす式(I)のオレフィンを得る。通常は、反応を適正な時間内に完了させるために、これらの2つの反応体の一方を10-50モル過剰で使用する。本発明の場合には、一般に、容易に得られるチアゾリジン-2,4-ジオンを過剰に使用するのが好ましい。好ましい方法では、式(II)の

“薬学的に受容できる酸付加塩”という表現は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、酢酸塩、こはく酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩（メシレート）およびp-トルエンスルホン酸塩（トシレート）のような塩を定義することを意図しているがこれらに限定はしない。

本発明にはまた、血中グルコース低下量または血中コレステロール低下量の式(I)の化合物および薬学的に受容できるキャリアーより成る、高血糖症哺乳動物または高コレステロール血症哺乳動物を治療するのに使用するための薬剤組成物も包含される。本発明はさらに、高血糖症の哺乳動物に血中グルコース低下有効量の式(I)の化合物を投与することより成る高血糖症哺乳動物の血中グルコースを低下させる方法；および、高コレステロール血症の哺乳動物に血中コレステロール低下量の式(I)の化合物を投与することより成る高コレステロール血症哺乳動物の血中コレステロールを低下させる方法；を包含する。

アルデヒドおよびチアゾリジンジオンを、融媒量、通常は約0.05ないし0.20モル当量、の第二アミン、好ましくはピロリジンまたはピペリジン、の存在において、低級アルカノール（例えば、メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール）のような反応に不活性な溶媒中で結合させる。温度は特に臨界的ではないが、一般に、反応を適当に迅速に完了させるために室温より高いが、可能な副反応を最小にするために100℃より低いであろう。低級アルカノール溶媒の還流温度が特に便利である。

ここおよび本明細書中の他の場所で使われるとき、“反応に不活性な溶媒”という表現は、出発物質、試薬、中間体または生成物と、所望の生成物の収率に影響を及ぼすようには相互作用しない溶媒を指している。

別法では、式(II)のアルデヒドおよびチアゾリジン-2,4-ジオンをモル過剰、好ましくは2-4倍モル過剰、の無水酢酸ナトリウムと、均質に混合し、この混合物を酸解させるのに十分な高い

温度、一般には約140-170℃、に加熱するが、この温度では反応は約5分から60分のうちに事実上完了する。次に、点線が結合を表わす所望の式(I)のオレフィン、例えば水と混合し伊通することにより、単離して粗生成物を得て、所望ならばこれを、例えば結晶化または標準的なクロマトグラフィー法により、精製する。

こうして得られるオレフィン性生成物は活性な血糖降下剤であるが、また、点線が結合を表わさない相当する還元された式(I)の化合物の製造のための中間体でもある。上記のオレフィンの還元は、炭素-炭素二重結合を還元することが知られている多くの還元剤を用いることにより実施することができるけれども、好ましい方法では貴金属触媒、メタノール中のナトリウムアマルガム、または酢酸中の亜鉛、の存在において水素を使用する。

還元段階を貴金属触媒の存在において水素を用いて実施するときは、この変換を実施するための便法は、点線が結合を表わす式(I)のオレフィン性化合物の反応に不活性な溶媒中の溶液を、貴金属

cm² まで変わることができる。反応容器内の雰囲気は実質上純粋な水素であるとき、好ましい圧力範囲は、約2ないし約5 kg/cm² である。水素化は一般に、約0° から約60℃まで、好ましくは約25° から約50℃まで、の温度で実施される。好ましい温度および圧力値を用いると、水素化は一般に、数時間、例えば約2時間から約20時間まで、のうちに起こる。この水素化反応に使用される好ましい貴金属触媒は、この種の変換用として当技術分野で公知の型の薬品、例えばパラジウム、白金およびロジウム、である。このような触媒は確實によつて容易には力を減じられないので、パラジウム触媒が好ましい。触媒は普通、オレフィン性化合物を基にして、約0.01ないし約25重量パーセント、好ましくは約0.1ないし約10重量パーセント、の量で存在する。触媒を不活性担体上に分散させるのがしばしば便利であり；特に便利な触媒は、炭素のような不活性担体上に分散させたパラジウムである。

メチレン二重結合の水素化が実質的に完了した

水素化触媒の存在において、水素または、窒素のような不活性希釈剤と混合した水素、の雰囲気中で、かくはんまたは振盪するものである。この反応に適する溶媒は、出発化合物を実質上溶解させるが、それら自体は水素化または水分解を受けないものである。このような溶媒の例には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよび1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドおよび*N*-メチルピロリドンのような低分子量アミド類；およびギ酸、酢酸、プロピオン酸およびイソ酪酸のような低級アルキルカルボン酸；がある。特に好ましいこのような溶媒は、テトラヒドロフランおよび酢酸である。*R*が*S*または*SO*以外のものであるとき、水素化は特に好ましい。

反応装置中への水素ガスの導入は通常、反応を、オレフィン性化合物、溶媒、触媒および水素を含有する密封容器中で実施することにより行なわれる。反応容器内の圧力は、約1から約100 kg/

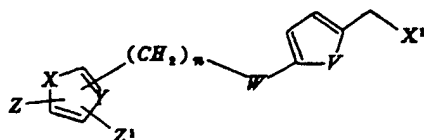
とき、点線が結合を示さない所望の式(I)の生成物を、標準法により、例えば触媒を伊通によつて回収し、溶媒を蒸発させ、そして所望ならば生成物を結晶化のような周知の方法またはクロマトグラフィーにより精製することにより、単離する。

点線が結合を表わす式(I)のオレフィン性化合物の還元のための別法は、通常は周囲温度またはその近辺でのメタノール中での通常のナトリウムアマルガム還元；または通常は高温、好都合には反応混合物の還流温度、での酢酸中の亜鉛末；である。*R*が*S*であるとき好ましいこれらの方法の両方を、以下に例示する。

*R*が*SO*または*SO*₂である化合物は、別法として（好ましくは*R*が*SO*であるとき）、*R*が*S*である相当する化合物の適当な酸化によつて形成される。スルホキシドが望ましいときは、スルフィドを、好ましくは、水性メタノールのような反応に不活性な溶媒中で、一般には過剰酸化を避けるために室温またはそれより低い温度で、少なくとも1モル当量（通常は2-3倍モル過剰）の過炭

素酸ナトリウムを用いて酸化する。別法として、1モル当量に近い m -クロロ-過安息香酸をこの目的のために、塩化メチレンまたはトルエンのような反応に不活性な溶媒中で、一般には -10 ないし 10°C のような低温で使用することができる。スルホンが望まれるときは都合のよい酸化剤は、他の点では前文中に特定したものと同一溶媒中で同じ穏和な条件下での、少なくとも2モル当量の上記 m -クロロ過安息香酸である。しかしながら、スルホンの形成のための比較的高価でない酸化剤は、 H_2O_2 であり、一般に酢酸のような反応に不活性な溶媒中で過剰に使用する。

点線が、結合がないことを表わす式(II)の飽和化合物が望まれるとき、別の合成経路はチアゾリジン-2, 4-ジオンを、式



(式中、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 Z' および n は上

条件によつて除去される N -ベンジル基のように、保護された形で存在するであろう。

本発明の化合物の薬学的に受容できる陽イオン塩は、酸の形のものを補助溶媒中で適当な塩基（通常は1当量）と反応させることにより容易に製造される。典型的な塩基は、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、カリウムメトキシド、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、ベンザテン、コリン、ジエタノールアミン、ピペラジンおよびトロメタミンである。塩は、濃縮乾燥または非溶媒の添加により単離される。多くの場合に、塩は好ましくは、所望の陽イオンを沈殿させる溶媒（例えば酢酸エチル）を使用して、酸の溶液を陽イオンの別の塩（エチル-ヘキサ酸ナトリウムまたはカリウム、オレイン酸マグネシウム）の溶液と混合することにより製造され、または他の場合には、濃縮および/または非溶媒の添加により単離されることができる。

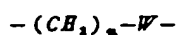
本発明の化合物の酸付加塩は、塩基形のものを

に定義した通りであり、そして X' は、塩素、臭素、炭素またはメシレート基のような求核脱離基である)の化合物と反応させることである。反応を適当な時間内に完了させるためには容易に得られるチアゾリジン-2, 4-ジオンの10-25%過剰が好ましいけれども、これらの反応体は一般に事実上等モル量で用いられる。この反応は、テトラヒドロフランのような反応に不活性な溶媒の存在において、ジ陰イオンを予備形成させるためにブチルリチウムのような強塩基2モル当量と予備反応させたチアゾリジン-2, 4-ジオンを用いて実施される。塩の形成は一般に低温（例えば -50 ないし -80°C ）で実施され；反応体は中温で混合され、そして反応は高温（例えば反応混合物の還流温度）で完了まで実施される。この方法は式(III)の化合物中に他の反応基（例えば NH ）が存在しない時だけ好ましいであろうことは、当技術分野に習熟した人々には明らかであろう。従つて、 V が NH であるとき、この基は一般に、例えば、後で上記したような通常の水添分解

適当な酸と反応させることによつて容易に製造される。塩が、一塩基酸の塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、 p -トルエンスルホン酸塩、酢酸塩）、二塩基酸の水素形の塩（例えば硫酸水素塩、こはく酸塩）または三塩基酸の二水素形の塩（例えばリン酸二水素塩、クエン酸塩）であるときは、少なくとも1モル当量、そして通常はモル過剰の酸が用いられる。しかしながら、硫酸塩、半こはく酸塩、リン酸水素塩またはリン酸塩のような塩が望まれるときは、適当でしかも厳密な化学当量の酸が一般に用いられるであろう。遊離塩基および酸は、普通、所望の塩を沈殿させる補助溶媒中で合わせられるか、または、他の場合には濃縮および/または非溶媒の添加によつて単離されることができる。

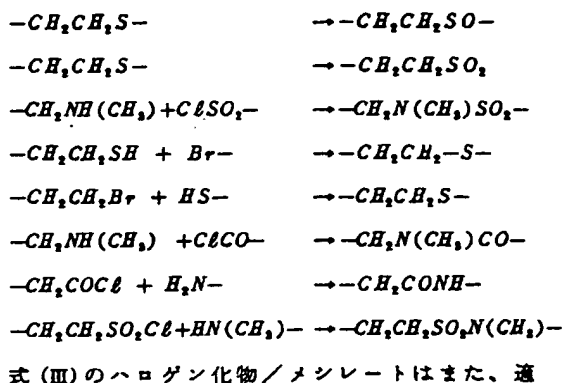
チアゾリジン-2, 4-ジオンは、商業的に手に入れることができる。式(II)のアルデヒド類は、種々の常法により；例えば第一アルコールからアルデヒドを生成するための公知の条件下で二酸化マンガンのような試薬を用いる相当する第一アル

コールの穏和な酸化；相当する臭化アラルキル類の、 α -ブチルリチウムおよびそれに続く -80° ないし -70°C での N 、 N -ジメチルホルムアミドとの反応、架橋基：



を形成するための、適当に4-置換されたベンズアルデヒド（または相当するチオフェンまたはピリジン同族体）の、適当に置換された複素環誘導体との反応；により、製造される。

例えば、アルデヒド基を場合により、保護された形またはアルデヒド前駆体の形にして、



(Jackson Laboratory)から得た]を1つのかごに5匹づつ収容して、標準的な動物管理を行なった。1週間の気候順化期間の後、これらの動物の体重を測定し、すべての処置に先だつて眼からの採血によつて25マイクロリットルの血液を集めた。この血液試料をただちに2.5mg/mlのフッ化ナトリウムおよび2%ヘパリンナトリウムを含む食塩水で1:5に希釈し、代謝産物分析のために氷上に保持した。次に、動物に5日間毎日、薬剤(5-50mg/kg)、ジグリタソンの正の対照(50mg/kg)；米国特許第4,467,902号；ソーダ(Sohda)外、Chem. Pharm. Bull., 第32巻、第4460-4465ページ、1984)、または賦形剤、を投与した。すべての薬剤は、0.25%w/vのメチルセルローズより成る賦形剤中で投与した。5日目に、動物の体重を再び測定し、血中代謝産物水準用に採血した(眼経路で)。この新しく集めた試料を、室温で、10,000×gで2分間遠心分離した。上澄み液を、例えば、20、60および100mg/dl標準液を用いる

当な試薬(例えば、相当するアルコールに関する PBr_3 、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{C}\ell$)の作用、相当するメチル誘導体のハロゲン化などのような常法によつても得ることができる。

さらに、式(I)の化合物の合成は、上に具体的に示されている式(II)のアルデヒドのための合成法の一つによる後の段階としての側鎖の完成に関して、前駆体アルデヒド(またはメシレート/ハロゲン化物)のチアゾリジン-2,4-ジオンとの結合により変えられることができることは、当技術分野に習熟した人々には明らかであろう。

式(I)の本化合物は、血糖降下剤または血中コレステロール低下剤としての臨床的用途に容易に適応させられる。この前者の臨床的用途に必要な活性は、下記の手順によるbb/bbマウスにおける血糖降下効果についての試験により明確にされる：

生後5ないし8週間のC57BL/6J-bb/bbマウス[メイン州(Maine)；バー・ハーバー(Bar Harbor)、ジャクソン・ラボラトリー

A-gentTM グルコースUV試薬システム* [ヘキソキナーゼ(hexokinase)法]を使用してAB200ビクロマティック・アナライザーTM(Bichromatic AnalyserTM)により、グルコースについて分析した。次に、血漿グルコースを式

$$\text{血漿グルコース(mg/dl)} = \text{試料値} \times 5 \times 1.67 =$$

$$8.35 \times \text{試料値}$$

によつて計算した。ここで5は希釈因子であり、1.67は血漿ヘマトクリット調整因子(ヘマトクリットが40%であると仮定して)である。

TM 820ミッシヨン・ストリート(Mission Street)、南パサデナ(So. Pasadena)、カリフォルニア(CA)91030、アボット・ラボラトリーズ(Abbott Laboratories)、ダイアグノスティクス・ディヴィジョン(Diagnostics Division)の登録商標。

* リヒテリツヒ(Richterich) およびダウバルダー(Dauwalder)、シュヴァイツェリツシエ・メディツィニツシエ・ヴォーヘンシュリフト

(*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*), 101, 860 (1971)の方法の変法。

賦形剤を投与された動物は実質的に不変の高血糖性グルコース水準(例えば250mg/dl)を保持し、一方正の対照動物は低下したグルコース水準(例えば130mg/dl)を有する。試験化合物は、%グルコース規準化によつて報告される。例えば、正の対照と同じであるグルコース水準は、100%として報告される。

下に記載するような研究は、式(I)の化合物が哺乳動物の血清コレステロール水準の低下をもたらすことを証明している。

メイン州(Maine)、バー・ハーバー(Bar Harbor)、ジャクソン・ラボラトリーズ(Jackson Laboratories)から得た雄のマウス(C57 Br/ed J系)は、水および標準的な実験用食事に自由に接近させて2-4週間気候順化させた後、生後8-12週で使用する。動物を無作為に、6-7匹ずつの3つのグループに分ける。これらの

は $LDL+VLDL/HDL$ の比のいずれを基準にして判定しても、本発明の化合物は一般に、コレステロール水準を低下させる点で好ましい結果を示す。

式(I)の本化合物は、ヒトを含む哺乳動物に、経口または非経口経路のどちらかで臨床的に投与される。より便利であつてしかも起こり得る注射の痛みおよび刺激を避けるので、経口経路による投与が好ましい。しかしながら、病気またはその他の異常によつて、患者が薬物を嚥下することができないかまたは経口投与後の吸収が害されている状況では、薬剤を非経口的に投与することが必須である。どちらの経路によつても、投与量は1回の投与または分割用量としての投与で、1日に約0.10ないし約50mg/kg被験者の体重、好ましくは1日に約0.10ないし約10mg/kg体重、の範囲である。しかしながら、治療を受けている個々の被験者に対する最適用量は、治療に責任のある人によつて決定されるであろうが、一般に比較的小さい用量が最初に投与され、その後増量が

3つのグループを全部0.75%コレステロール、31%蔗糖、15.5%でん粉、20%カゼイン、17%セルロース、4.5%コーン油、5%ココナツ油、0.25%コール酸、4%塩および2%ビタミンを含有する治療食上に置き；18日間無制限に食事をすることを許し；そして最後の5日間は毎日午前9-11時に経口栄養によつて、対照グループには5ml/kgの賦形剤(0.1%メチルセルロース水溶液)を、そして試験グループには研究中の化合物を賦形剤中で0.1-20mg/kg/日の用量範囲で、投与する。投与第4日の後、これらの動物を、午前5時から始めて一晩絶食させる。次の朝第5回目で最後の化合物の投与量を試験グループに投与し、そして3時間後に動物を断頭により犠牲にした。体幹からの血液を集めて凝固させ、アボット(Abbott)V P自動分析器を用いて、血清を、 HDL コレステロール、 LDL および $VLDL$ コレステロール、および総コレステロールについて酵素的に定量した。 $LDL+VLDL$ コレステロール水準、総コレステロール水準また

行なわれて最も適する用量が決定される。この量は、用いられる特定の化合物によつて、そして治療を受けている被験者によつて変化するであろう。

本化合物は、薬学的に受容できるキャリアーまたは希釈剤と組み合わせ、本化合物、またはその薬学的に受容できる酸塩、を含有する薬剤の製剤に使用することができる。適当な薬学的に受容できるキャリアーには、不活性固体賦形薬または希釈剤および無菌の水溶液または有機溶液がある。活性化合物は、このような薬剤組成物中に、上に述べた範囲の所望の投与量を供給するのに十分な量で存在するであろう。従つて、経口投与用には、本化合物は、カプセル剤、錠剤、粉末、シロップ剤、溶液、懸濁液およびこれに類似のものを形成するために、適当な固体または液体キャリアーまたは希釈剤と組み合わせることができる。本薬剤組成物は、所望ならば香味料、甘味料、賦形剤およびこれに類するもの、のような付加成分を含有することができる。非経口投与用には、本化合物を無菌水性または有機媒質と組み合わせ、注射

用の溶液または懸濁液を形成させることができる。例えば、ごままたは落花生油、プロピレングリコール水溶液およびこれに類似のもの、中の溶液を、本化合物の水溶性の薬学的に受容できる塩の水溶液と同様に、使用することができる。このようにして調製した注射溶液を、次に、静脈内、腹腔内、皮下、または筋肉内に投与することができるが、ヒトにおいては筋肉内投与が好ましい非経口経路である。

本発明を、下記の実施例によつて具体的に説明する。しかしながら、本発明がこれらの実施例の特定の細部に限定されないことは理解されるべきである。本明細書中で使用した命名法は、リゴーディ(Rigaudy)およびクレスニイ(Klesney)、IUPACノomenclatureイチャー・オブ・オーガニック・ケミストリー(IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry)、1979版、パーガモン・プレス(Pergamon Press)、ニューヨーク(New York)、1979、に基づいている。省略THF、DMFおよびDMSOは各々、テト

そして放散させて1.9gの固体を得た。後者を、溶離剤として3:40酢酸エチル:ヘキサンを用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフにかけて、精製された本標題生成物を0.34g得た、融点120-122℃。

同じ方法により、*N*-エチル-*N*-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]アミン(1.07g, 0.5ミリモル)および塩化4-[(チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル)メチル]ベンゾイル(1.33g, 1.0ミリモル)を、*N*-エチル-*N*-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]-4-[(チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル)メチル]ベンズアミドに変え、CHCl₃およびヘキサンを用いた研和によつて精製した、1.10g、融点77-79℃。

実施例 2

ラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドを指している。

実施例

実施例 1.

N-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]-4-[(チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド

CH₂Cl₂ 25 ml中の塩化4-[(チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル)メチル]-ベンゼンスルホン(1.62g, 5.31ミリモル)を、0℃に冷却した。CH₂Cl₂ 10 ml中の*N*-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]アミン(1.0g, 5.31ミリモル)を滴加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(1.1 ml, 6.37ミリモル)を滴加して、混合物を、0℃で20分間、次に室温で18時間かくはんした。反応混合物を、CH₂Cl₂ 20 mlで希釈し、1*N* HCl 3×25 ml、5% NaHCO₃ 1×25 mlおよびブライン2×25 mlで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、

N-メチル-*N*-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]-4-[(チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド

1:19 CH₃OH:CHCl₃を溶離剤として使用し、他の点は前の実施例の方法によつて、*N*-メチル-*N*-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]アミン(0.39g, 1.93ミリモル)を、クロマトグラフにかけた本標題生成物1.70gに変えた；11.6 Rf 0.35 (1:19 CH₃OH:CHCl₃)。この後者(1.50g, 0.954ミリモル)を、メタノール10 mlに溶解させて、NaOCH₃ (5.16g, 0.954ミリモル)を加えた。15分間かくはんした後、溶液を放散させて、本標題生成物のナトリウム塩を得た；融点250℃(分解)。

実施例 3.

N-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]-4-[(チアゾリジン-2,

4-ジオン-5-イリデン)メチル]ベンズアミド

4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチルアミノカルボニル]ベンズアルデヒド(0.880g, 2.75ミリモル)、チアゾリジン-2, 4-ジオン(0.483g, 4.12ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.676g, 8.24ミリモル)を均質に混合し、45分間140-145℃に加熱した後、室温まで冷却し、固体を研和して水50mlとともに30分間かくはんし、そして1.20gの本標題生成物をろ過によつて回収した; 融点235-237℃(分解); *lit.* *Rf* 0.2(3:1酢酸エチル:ヘキサン)。

実施例 4.

N-メチル-*N*-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]-4-[(チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデン)メチル]ベンズアミド

加熱時間が2時間であることを除き、前の実施例の方法により、4-[*N*-[(5-メチル-2

-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]メチルアミノカルボニル]-ベンズアルデヒド(0.520g, 1.56ミリモル)を、0.61gの本標題生成物に変えた; 融点95-98℃; *lit.* *Rf* 0.2(3:1酢酸エチル:ヘキサン)。

実施例 5.

N-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]-4-[(チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル)メチル]ベンズアミド

THF 70mlおよび酢酸50mlの混合物中の実施例3の標題生成物(0.60g, 1.43ミリモル)を、パール(Paar)振盪器中で、50 *psig* および室温で1時間、10% *Pd/C* 耐硫化性触媒1.0gで水素化した。触媒を硅藻土上でろ過し、*THF* 洗浄を行なつて回収した。ろ液と洗液とを合わせ、放散させてゴム状固体とし、*CHCl₃* 中に溶解させ、十分な *CCl₄* を加えて本標題生成物0.35gを沈殿させた; 融点49-53℃; *lit.* *Rf* 0.7(3:1酢酸エチル:ヘキサン)。

実施例 6.

N-メチル-*N*-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]-4-[(チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イル)メチル]ベンズアミド

THF 80mlおよび酢酸25ml中の実施例4の標題生成物(0.30g, 0.69ミリモル)を、パール(Paar)振盪器中、50 *psig* および室温で2時間、10% *Pd/C* 耐硫化性触媒上で水素化した。触媒および粗生成物を前の実施例と同様に回収した。粗生成物を、溶離剤として3:1酢酸エチル:ヘキサンを用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフにかけ、本標題生成物81mgを得た; 融点75-78℃; *lit.* *Rf* 0.45(3:1酢酸エチル:ヘキサン)。

実施例 7.

5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)アセタミド]-ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

CH₂Cl₂ 5mlに溶解させた2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-酢酸(0.40g, 1.8ミリモル)を、0-5℃に冷却した。トリエチルアミン(0.46ml)、そして次にクロロギ酸エチル(0.30ml)を、各々滴加した。0℃で15分間かくはんして、酸を確実に完全に中間体の混合無水物に変えた後、15ml中の5-(4-アミノベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン(0.71g, 3.2ミリモル; *Chem. Pharm. Bull. Japan*, 第30巻、第3580ページ、1982)およびトリエチルアミン0.24mlの溶液を、温度を0-5℃に保持しながら滴加した。こうして得られる溶液を、次に、室温で18時間かくはんし、溶媒を放散させそして残留物を、

2*N HCl* 25mlおよび酢酸エチル25mlの間に分配させた。水性層を追加の酢酸エチル25mlで

抽出し、有機層を合わせ、順次、水 $1 \times 30 \text{ ml}$ 、飽和 NaHCO_3 $1 \times 30 \text{ ml}$ および飽和 NaCl $1 \times 30 \text{ ml}$ で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 放散させて、 0.84 g の固体を得た。この後者を溶離剤として $1:2$ 酢酸エテル：ヘキサンを用いるシリカゲル上のフラツシクロマトグラフにかけて、再びクロマトグラフにかけるのが適当な不純な標題生成物 0.23 g および精製された標題生成物 0.20 g を得た。

同じ方法によつて、相当する N -メチルベンジルアミン誘導体 (210 mg , 0.88 mmol) を、標題生成物の N -メチル誘導体に変え、溶離剤として酢酸エテルを用いるシリカゲル上のクロマトグラフイーにより精製した、 160 mg 、 lit. Rf 0.35 (酢酸エテル)。

また同じ方法によつて、相当する N -エチルベンジルアミン誘導体 (1.0 g , 4.0 mmol) を、標題生成物の N -エチル誘導体に変え、溶離剤として $2:3$ 酢酸エテル：ヘキサンを用いるクロマトグラフイーにより精製した、 420 mg 、 lit. Rf

CH_2Cl_2 $3 \times 20 \text{ ml}$ で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ (K_2CO_3)、放散させて 81 mg の残留物を得て、これを、溶離剤として $1:39$ $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いてシリカゲル上で栓 (plug) 伊過し、本標題生成物 58 mg を得た； lit. Rf 0.46 ($1:39$ $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)、 0.6 ($1:20$ $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

実施例 10.

$5 - [4 - [2 - (5 - \text{メチル} - 2 - \text{フェニル} - 4 - \text{オキサゾリル}) \text{エチル} - \text{スルホニル}] \text{ベンジル}] \text{チアゾリジン} - 2, 4 - \text{ジオン}$

先の実施例の標題生成物 (53 mg , 0.125 mmol) を、 CH_2Cl_2 5 ml 中に溶解させ、 0°C に冷却した。 m -クロロ過安息香酸 (58 mg , 0.275 mmol) を、 0°C で 0.5 時間かけて数回に分けて添加した。次にこの混合物を、室温で 2 時間かくはんし、 CH_2Cl_2 10 ml で希釈し、 5% NaHCO_3 10 ml およびブライン 10 ml で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、放散させて、標題生成物 27 mg を白色泡沫として得た； lit. Rf 0.50

0.45 (酢酸エテル)。

実施例 8.

$5 - [4 - [2 - (5 - \text{メチル} - 2 - \text{フェニル} - 4 - \text{オキサゾリル}) \text{エチルチオ}] - \text{フェニルメチレン}] \text{チアゾリジン} - 2, 4 - \text{ジオン}$

温度 170°C および加熱時間 0.5 時間を用い、実施例 3 の方法を使用して、 $4 - [2 - (5 - \text{メチル} - 2 - \text{フェニル} - 4 - \text{オキサゾリル}) \text{エチルチオ}] - \text{ベンズアルデヒド}$ (0.235 g , 0.73 mmol) を 0.15 g の本標題生成物に変えた； lit. Rf 0.26 ($1:39$ $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

実施例 9.

$5 - [4 - [2 - (5 - \text{メチル} - 2 - \text{フェニル} - 4 - \text{オキサゾリル}) \text{エチルチオ}] - \text{ベンジル}] \text{チアゾリジン} - 2, 4 - \text{ジオン}$

1% Na/Hg (2.60 g) および前の実施例の標題生成物 (0.15 g) を、 CH_3OH 15 ml 中で合わせ、室温で 4 時間かくはんし、傾瀉させた。傾瀉物を放散させ、残留物を水 25 ml 中に溶解させ、 2N HCl で酸性化して pH 2 として、

($1:19$ $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。

実施例 11.

$5 - [4 - [2 - (5 - \text{メチル} - 2 - \text{フェニル} - 4 - \text{オキサゾリル}) \text{エチル} - \text{スルフィニル}] \text{ベンジル}] \text{チアゾリジン} - 2, 4 - \text{ジオン}$

実施例 9 の標題生成物 (5.8 mmol) を、メタノール (125 ml) に溶解させて、室温で、水 (40 ml) に溶解させた過次亜酸ナトリウム (17.4 mmol , 3.7 g) に加える。この反応混合物を、 1 時間かくはんしてから、 50 ml まで濃縮する。水 (150 ml) を加え、溶液を酢酸エテル ($2 \times 125 \text{ ml}$) で抽出する。有機層を水 (50 ml)、飽和 NaCl (50 ml) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、溶媒を真空除去して、本標題生成物を得る。

実施例 12.

$5 - [4 - [2 - (5 - \text{メチル} - 2 - \text{フェニル} - 4 - \text{オキサゾリル}) \text{エチルチオ}] - \text{ベンジル}] \text{チアゾリジン} - 2, 4 - \text{ジオンのナトリウム塩}$

実施例 9 の標題生成物 (6.9 mmol) を、必

後に応じて温めながら、酢酸エチル75mlに溶解させる。酢酸エチル10ml中の2-エチルヘキサン酸ナトリウム(6.9ミリモル、1.1g)を加える。一晩放置した後、本標題生成物を伊過によつて回収する。

実施例 13.

5-[4-[N-メチル-2-(5-メチル-2-フエニル-4-オキサゾリル)-アセタミド]ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

- (5-メチル-2-フエニル-4-オキサゾリル)酢酸(0.195g、0.90ミリモル)および $SOCl_2$ (0.109g、0.90ミリモル)を、ベンゼン0.67ml中で合わせ、20分間還流温度近くに加熱して相当する酸塩化物の透明な溶液を形成させた。混合物を冷却し、溶液を放散させ、そして10mlずつの $CHCl_3$ から2回再放散させた。こうして得られる固体残留物を、ベンゼン3ml中でスラリー化させて、0-5℃に保持したピリジン1.5ml中の5-[4-(メチルアミノ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(0.21g、

(1.60g、2.15モル)を20分かけて加え、混合物を0℃でさらに30分間かくはんしてから、エーテル3×1ℓで抽出した。有機層を合わせ、水2×1ℓおよびブライン1×1ℓで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、放散させて、標題生成物343.3g(96%)を、油として得た; lit R_f 0.3(1:19 $CH_3OH:CHCl_3$)。

製造例 2.

5-メチル-2-フエニルオキサゾール-4-カルボン酸エチル-1-オキシド塩酸塩

前の製造例の標題生成物(343g、2.16モル)を、酢酸550mlに溶解させた。次に、ベンズアルデヒド(285ml、297.5g、2.81モル)を加え、混合物を0℃に冷却し、乾燥 HCl を、0℃で2時間、適度の速度でこのかくはんした反応混合物中に泡立たせた。混合物を3容のエーテルで希釈し、伊過して、エーテルで浸潤した標題生成物620g(558g、乾量基準で90%)を得たが、このものは直ちにびんに詰めて冷蔵庫温度で貯蔵した; lit R_f 0.45(1:19

0.88ミリモル)の溶液に、数回に分けて加えた。混合物を室温で18時間かくはんし、水40mlで希釈し、6N HCl 酸性化し、酢酸エチル2×40mlで抽出した。有機層を合わせて、順次に、1N 1×20ml、 H_2O 2×30mlおよび飽和 $NaCl$ 1×30mlで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、放散させて、0.355gのゴムを得た。この後者を、溶媒剤として酢酸エチルを用いるシリカゲル上のフラツシユクロマトグラフにかけて、本標題生成物0.160gを固体として得た; lit R_f 0.35(酢酸エチル)。

製造例 1.

2-(ヒドロキシイミノ)-3-オキノ酪酸エチル

N_2 下で、酢酸300mlに溶解させたアセト酢酸エチル(286ml、292g、2.24モル)の溶液を、-10℃に冷却した。この温度を保持しながら、水400ml中の $NaNO_2$ (80g、2.61モル)をゆつくり添加し、次に混合物を0℃で30分間かくはんして、この時点で水800ml中の KCl

$CH_3OH:CHCl_3$)。

製造例 3.

5-メチル-2-フエニルオキサゾール-4-カルボン酸エチル

前の製造例の標題生成物(205g、乾量基準、0.723モル)を、エタノール1ℓおよびメタノール120ml中に溶解させ、パール(Pear)振盪器中で、50 $psig$ 、室温で3時間、10% Pd/C 14g上で水素化すると、この時点までに水素の吸収が完了した。触媒を、珪藻土上で伊過し、メタノール洗浄することによつて回収した。伊液と洗液とを合わせ、放散させて、本標題生成物を油として得た; lit R_f 0.7(1:19 $CH_3OH:CHCl_3$)。

製造例 4.

5-メチル-2-フエニルオキサゾール-4-メタノール

N_2 下で、 $LiAlH_4$ (11.1g、0.293モル)を、エーテル300ml中でスラリー化させて、0℃に冷却した。エーテル300ml中の前の製造例

の標題生成物(6.70g、0.29モル)の透明化した溶液を、温度を0-10℃に保持しながら、30分かけて水素化物スラリーに加えた。反応混合物を、室温で1時間かくはんした後、THF 200mlで希釈し、水11.1ml(激しいガスの発生)、次に1N NaOH(11.1ml)そして最後に追加の水33mlを用いて、ゆつくり反応を停止させた。混合物を15分かくはんし、追加のTHF 200mlで希釈し、伊過し、そして伊液を放散させて、本標題生成物4.6g(84%)を、固体として得た; *lit* Rf 0.4(1:19 CH₃OH:CHCl₃)。

製造例 5.

5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-カルバルデヒド

二クロム酸ピリジニウム(C₅H₅N)₂・H₂Cr₂O₇、120.8g、0.324モル)を、CH₂Cl₂ 500ml中の前の製造例の標題生成物(20.4g、0.106モル)の溶液に加え、スラリーを7時間かくはんし、エーテル1ℓで希釈して、珪藻土上

た; *lit* Rf 0.8(1:19 CH₃OH:CHCl₃)。

製造例 7.

N-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]アミン

N₂下で、かくはんしたエーテル75ml中のLiAlH₄(0.96g、0.025モル)のスラリーを、-5℃に冷却し、エーテル40ml中の前の製造例の標題生成物(3.05g、0.014モル)を、15分かけて加えた。混合物をあたためた後、3時間煮沸温度に加熱し、0℃まで冷却して、飽和Na₂SO₄ 3mlで希釈した。こうして得られるスラリーを伊過し、エーテルおよびTHFで洗浄した。この伊液と洗液とを合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、放散させて、本標題生成物2.2g(82%)を油として得た; *lit* Rf 0.0(1:19 CH₃OH:CHCl₃)。

製造例 8.

N-メチル-N-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]アミン

製造例5の標題生成物(2.0g、10.7ミリモ

ル)で伊過し、伊液を放散させて、本標題生成物14.1g(70%)を得た; *lit* Rf 0.75(3.1酢酸エチル:ヘキサン)。

製造例 6.

(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチルアジド

N₂下で、かくはんした製造例4の標題生成物(10.0g、0.053モル)の溶液に、順次、トリフェニルホスフィン(18.0g、0.069モル)、NaN₃(10.3g、0.159モル)およびCCl₄(15.3ml、0.159モル)を加えた。この混合物(最初は穏やかな発熱があつた)、を1時間かくはんした後、水400ml中に注ぎ、エーテル2×300mlで抽出した。有機層を合わせ、水2×300mlおよびブライン1×300mlで抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、放散させ、そして粘着質の残留物を、溶離剤として4:1ヘキサン:酢酸エチルを用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフにかけて、本標題生成物7.77g(68%)を油として得た。このものは放置すると結晶化し

る)を、エーテル50ml中のMgSO₄(2g)と合わせ、0℃に冷却し、混合物を、気体状メチルアミンで飽和させた。この混合物を、0℃で15分、次に室温で3時間かくはんし、珪藻土上で伊過してエーテルで洗浄し、合わせた伊液と洗液とを放散させて、中間体イミンを油として得た。この油を全部、50mlのCH₃OH中に溶解させて0℃に冷却した。NaBH₄(2.2g、0.058ミリモル)を加え、混合物を0℃で15分、次に室温で18時間かくはんした。この混合物を2容の水で希釈し、酢酸エチル2×150mlで抽出した。有機層を合わせ、水2×150mlおよびブライン1×150mlで洗浄し、放散させて、本標題生成物1.54g(46%)を油として得た; *lit* Rf 0.0(1:19 CH₃OH:CHCl₃)。

製造例 9.

5-(フェニルメチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン

ベンズアルデヒド(0.78モル、82.8g)および2,4-チアゾリジンジオン(0.85モル、

100g)を、ピリジン(215ml)およびジメチルホルムアミド(400ml)の混合物中で、18時間加熱して還流させた。この反応混合物を、55℃に冷却し、ヘキサン(360ml)および水(900ml)で希釈し、室温まで冷却した後1時間かくはんした。生成物を集め、標題生成物175gを淡黄色固体として得た；融点246-248℃。

製造例 10.

5-(ベンジル)チアゾリジン-2,4-ジオン

前の製造例の標題生成物(0.12モル、25g)を、テトラヒドロフラン(750ml)および酢酸(250ml)中の10g Pd/C(50重量% H_2O のもの25g)を用いて、パール(Pearl)撹拌器中で、室温50psigで18時間水素化した。触媒を、伊過によつて除去し、溶液を真空除去した。粗製の固体を、エタノール：水(1：2)から再結晶させて、淡灰色の結晶15.4gを得た；融点101-103℃。

$C_{10}H_9O_2NS$ に対して計算した分析値：

およびトリエチルアミン(0.87ml、6.24ミリモル)を合わせ、得られる溶液を、0℃に冷却した。クロロギ酸イソブチル(0.81ml、6.24ミリモル)を加えると白色乳状スラリーが形成されるので、これを0℃で30分間かくはんして、十分に混合無水物を形成させた。 THF 15ml中の製造例7の標題生成物(1.17g、6.22ミリモル)を、5分かけて滴加し、かくはんを、0℃で30分間、次に室温で18時間続けた。この反応混合物を、等容の水、次いで等容の1N $NaOH$ を用いて反応停止させ、酢酸エチル2×125mlで抽出した。有機層を合わせ、水2×125mlおよびブライン2×125mlで洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、放散させて油(2.01g)とし、そして、溶離剤として3：1酢酸エチル：ヘキサンを用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフにかけて、黄色結晶の形の精製された標題生成物を1.10g得た； $lit. Rf$ 0.55(3：1酢酸エチル：ヘキサン)。

製造例 13.

$C, 57.95; H, 4.38; N, 6.76\%$

実測値： $C, 57.95; H, 4.30; N, 6.76\%$

製造例 11.

塩化4-[(チアゾリジン-2,4-ジオン-5-イル)メチル]ベンゼンスルホン

クロロスルホン酸(5ml)を、0℃に冷却し、上で製造した5-ベンジル-2,4-チアゾリジンジオン(9.6ミリモル、2.0g)を、数回に分けて加えた。この反応混合物を、室温で0.5時間かくはんし、水(25g)中に注いだ。この溶液を塩化メチレン(2×50ml)で抽出し、有機層を合わせて、乾燥させ(Na_2SO_4)、溶液を真空除去して、標題生成物を得た。このものは、さらに精製することなく使用された。

製造例 12.

4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチルアミノカルボニル]ベンズアルデヒド

N_2 下で、4-カルボキシベンズアルデヒド(0.934g、6.22ミリモル)、 THF 30ml

4-[N-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メチル]-メチルアミノカルボニル]ベンズアルデヒド

前の製造例の方法により、製造例8の標題生成物(1.5g、7.42ミリモル)を0.52gのクロマトグラフにかけた本標題生成物に変えた、 $lit. Rf$ 0.4(3：1酢酸エチル：ヘキサン)。

製造例 14.

2-(ベンゾイルアミノ)-3-オキシ酪酸メチル

L-アスパラギン酸ベータ-メチルエステル塩酸塩(5.0g、0.027モル)を、室温で15分間かくはんすることにより、ピリジン15ml中に部分溶解させて、混合物を0℃に冷却した。次に、微しくかくはんしながら、塩化ベンゾイル(3.1ml、3.8g、0.027モル)を滴加し、かくはんを、0℃で1.5時間、そして室温で0.5時間、続けて、中間体N-ベンゾイルL-アスパラギン酸ベータ-メチルエステルの溶液を得た。無水酢酸(10ml)を加えて、混合物を2時間、90℃に

加熱した後、水15 mlで希釈して、加熱を15分間続けた。この混合物を冷却し、過剰の希HClで酸性化し、酢酸エチル2×75 mlで抽出した。有機層を合わせ、順次、2N HCl 1×50 ml、水1×50 ml、飽和NaHCO₃ 3×50 ml、水1×50 mlおよび飽和NaCl 1×50 mlで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、放散させて、4.3 gの本標題生成物を粘稠な油として得た；*lit.* *Rf* 0.75 (9:1 CH₂Cl₂:CH₃OH)、0.25 (4.9:1 CH₂Cl₂:CH₃OH)、0.15 (1:2 酢酸エチル:ヘキサン)。

製造例 15.

2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)酢酸メチル

オキシ塩化リン(20 ml)を、トルエン80 ml中の前の製造例の標題生成物の溶液に加え、混合物を、4時間還流温度に加熱し、室温まで冷却し、氷水200 ml中に注ぎ、固体のK₂CO₃を用いてpH 7.5に調整して、エーテル2×100 mlで抽出した。有機層を合わせ、水1×100 mlおよび飽和

2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エタノール(0.203 g、1.0ミリモル；ヨーロッパ特許出願第177353号)およびCHBr₃(0.662 g、2.0ミリモル)を、エタノール10 mlに溶解させ、0℃に冷却した。トリフェニルホスフィン(0.524 g、2.0ミリモル)を加え、混合物を、室温で3時間かくはんした。この混合物を濾過し、濾液から溶媒を放散させ、残留物を、溶離剤としてCHCl₃を用いてシリカゲルの栓を通して濾過して、0.16 gの本標題生成物を白色固体として得た；融点59-61℃；*lit.* *Rf* 0.22 (CHCl₃)。

製造例 18.

臭化4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチルチオ]フェニル

NaB(46 mg、1.92ミリモル)を、0℃で8 mlのTHFに加えて、5分間かくはんした。4-ブロモチオフェノール(278 mg、1.47ミリモル)を加え、混合物を、0℃で15分間かくはんして、ナトリウム塩を形成させた。最後に、前の

NaCl 1×100 mlで洗浄し、放散させて、2.4 gの油とし、この後者を、溶離剤として1:2 酢酸エチル:ヘキサンを用いるシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフにかけて、1.1 gの精製された本標題生成物を油として得た；*lit.* *Rf* 0.4 (1:2 酢酸エチル:ヘキサン)。

製造例 16.

2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)酢酸

前の製造例の標題生成物(1.1 g、4.8ミリモル)を、1N NaOH 15 ml中でスラリー化させ、加熱して0.5時間静かに還流させた。こうして得られる溶液を、0-5℃に冷却し、過剰の6N HClで酸性化して、0.82 gの本標題生成物を沈殿させた；*lit.* *Rf* 0.05 (1:1 酢酸エチル:ヘキサン)、0.2 (1:2 酢酸エチル:ヘキサン)。

製造例 17.

臭化2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル

製造例の標題生成物(300 mg、1.13ミリモル)を加え、混合物を、0℃で1時間、そして室温で2時間かくはんしてから、酢酸エチル20 mlで希釈し、水1×15 mlおよび飽和NaCl 1×15 mlで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、放散させ、そして残留物を、溶離剤として2:1ヘキサン:エーテルを用いてシリカゲル上で検査して、0.26 gの本標題生成物を白色固体として得た；融点51-53℃。

製造例 19.

4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチルチオ]ベンズアルデヒド

前の製造例の標題生成物(0.50 g、1.34ミリモル)を、乾燥した蒸留されたTHF 15 mlに溶解させ、-78℃に冷却した。*n*-ブチルリチウム(2.1Mヘキサン溶液0.7 ml、1.47ミリモル)を加え、混合物を、-78℃で15分間かくはんした。次にDMF(0.30 ml、3.9ミリモル)を加え、混合物を室温まであたためて、水50 ml中に注ぎ、エーテル3×60 mlで抽出した。有機

層を合わせ、乾燥させ($MgSO_4$)、放散させて
0.45gの油とした。後者を、溶離剤として2:
1ヘキサン:エーテルを用いてシリカゲル上で檢
査して、0.25gの本課題生成物を白色固体と
して得た; 融点74-76°C; nl R_f 0.2
(2:1ヘキサン:エーテル)。

製 造 例 20.

5-[4-(メチルアミノ)ベンジル]チアゾリ ジン-2,4-ジオン

0-5°Cに冷却した無水酢酸(1.2g、11.7
ミリモル)に、辛酸(0.663g、14.4ミリモ
ル)を滴加した後、混合物を2時間50-55°C
に加熱し、室温まで冷却し、THF 5mlで希釈し
た。5-(4-アミノベンジル)チアゾリジン-
2,4-ジオン(1.0g、4.5ミリモル)を加え
て、混合物を一晩かくはんして、中間体の5-[4
-(ホルミルアミノ)ベンジル]-オキサゾリジ
ン-2,4-ジオンを形成させた。揮発分を真空
放散させ、残留物をTHF 5mlに溶解させ、0-
5°Cまで冷却し、冷却を続けながら $BH_3 \cdot (CH_3)_2S$

(2.0M THF溶液5.75ml、11.5ミリモル)
を加えた(注:ガス発生)。次に、反応混合物を、
3時間加熱して還流させ、室温まで冷却し、
CH₃OH 10mlで希釈して1時間かくはんし、0
-5°Cに冷却し、乾燥HClをこの溶液内に泡立
たせることによつてpHを2に調整し、1時間再
加熱して還流させ、冷却して、最後に溶媒を放散
させた。残留物を、飽和NaHCO₃ 75mlに溶解
させ、酢酸エチル2×50mlで抽出した。有機層
を合わせて、H₂O 1×40mlおよび飽和NaCl
1×40mlで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、放散
させて、1.4gの本課題生成物を油として得た;
 nl R_f 0.7(酢酸エチル)。

代 理 人 弁 理 士 湯 淺 恭 三



(外4名)

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

C 07 D 417/14
// C 07 D 263/32
263/34
277/14

6742-4C
7624-4C
7624-4C
7431-4C

